

# Hur och hur väl fungerar HPV-vaccin?

*Elisabeth Miller*



---

Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2014: 74

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2014

---





Sveriges lantbruksuniversitet  
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

## Hur och hur väl fungerar HPV-vaccin?

How and how well does HPV-vaccine work?

*Elisabeth Miller*

**Handledare:**

Mikael Berg, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

**Examinator:**

Eva Tydén, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

**Omfattning:** 15 hp

**Kurstitel:** Självständigt arbete i veterinärmedicin

**Kurskod:** EX0700

**Program:** Veterinärprogrammet

**Nivå:** Grund, G2E

**Utgivningsort:** SLU Uppsala

**Utgivningsår:** 2014

**Omslagsbild:** Olivia Rasmusson

**Serienamn, delnr:** Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2014: 74

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

**On-line publicering:** <http://epsilon.slu.se>

**Nyckelord:** humant papillomvirus, HPV-16, HPV-18, cervixcancer, viruslika partiklar, vaccin, effektivitet

**Key words:** human papillomavirus, HPV-16, HPV-18, cervical cancer, virus-like-particles, vaccine, efficacy



## INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning .....	1
Summary .....	2
Inledning.....	3
Material och metoder .....	3
Litteraturoversikt .....	4
<i>Papillomvirus uppbyggnad</i> .....	4
<i>Patogenes</i> .....	5
<i>Papillomvirus på djur</i> .....	5
<i>Humant papillomvirus och Cervixcancer</i> .....	6
<i>Högrisk-HPV jämfört med lågrisk-HPV</i> .....	9
<i>HPV-vaccin</i> .....	9
<i>Effekten av vaccinen</i> .....	10
Diskussion .....	13
Literaturförteckning/Referenslista .....	16

## **SAMMANFATTNING**

Papillomvirus är ett cirkulärt naket dubbelsträngat DNA-virus som kan orsaka benigna eller maligna transformationer i epitel på de allra flesta djur. Olika djurslag har olika artspecifika papillomvirus. Viruset sprids via direkt- eller indirekt kontakt.

Hos människa finns över 100 olika typer av humant papillomvirus (HPV) som har olika predilektionsställen på kroppen. Cirka 40 av dem angriper anogenitala områden där vissa kan ge upphov till könsvårtor medan andra ger cellförändringar som senare kan utvecklas till cancer. Hos kvinnor är slemhinnan i cervix känslig för onkogen HPV och cellförändringar där kan leda till cervixcancer (CC). Globalt sett drabbas årligen 528 000 kvinnor av CC och 266 000 avlider varje år på grund av sjukdomen. HPV-cancer kan även utvecklas orofaryngealt, analt, vaginalt, på penis och vulva. Det finns omkring 13 högrisktyper av HPV som är tydligt onkogen där HPV-16 och HPV-18 står för flesta fallen.

Två vaccin, Gardasil och Cervarix, har utvecklats för att skydda mot CC, vilka lanserades 2006 respektive 2007 i Sverige. Vaccinen görs genom att man låter ett strukturellt virusprotein från de virustyper man vill skydda mot bygga viruslika partiklar (VLP). Genom att sen injicera dessa VLP i mottagliga individer utvecklas ett humoralt immunsvär som försvar mot naturlig infektion med virustyperna.

Gardasil innehåller VLP som efterliknar HPV-6, HPV-11, HPV-16 och HPV-18. Cervarix innehåller VLP som efterliknar HPV-16 och HPV-18. HPV-16 och HPV-18 står för cirka 73% av alla CC-fall. Om man antar att effekten av vaccinen är 100% så skulle 73% av fallen av CC motverkas. Gardasil som även skyddar mot HPV-6 och HPV-11 som står för 90% av alla könsvårtor skulle också om effektiviteten var 100% skydda mot 90% av alla könsvårtor. Med så goda teoretiska antagande ser vaccinering väldigt lovande ut. I den här uppsatsen ville jag undersöka hur god effektiviteten är och vad man kan förvänta sig för effekt av vaccineringsprogram.

De flesta studier visar på hög effektivitet, mellan 90-100%, och hög säkerhet med profylaktisk vaccinering. Resultaten var inte lika goda och varierade mycket om man redan var smittad med HPV-typer som vaccinet innehöll innan studiens start. Vaccinen verkade inte ha effekt på redan ålagda HPV-orsakade lesioner men stoppade utvecklingen för fler incidenser. Sammanfattningsvis har vaccinen en värdefull profylaktisk effekt och man bör vaccinera innan sexdebut.

Studier på området har dock bristande uppföljningstid av immunogeniteten (bäst att vara konsekvent med stavningen av detta ord) med bara 8.5 år för Gardasil och 8.4 år för Cervarix. Pågående studier görs på området men innan man fått resultat på långtidsverkan går det inte att uttala sig kring långtidseffekten i och med att det tar många år för CC att utvecklas. Där utöver skulle fler studier av kvinnor i olika åldrar skulle behövas göras. Även ett försök i att vaccinera mer män i Sverige för att minska prevalensen av HPV skulle, enligt min mening, kunna testas. Det behövs med andra ord mer och längre forskning på vaccineffekten.

## SUMMARY

Papillomavirus is a non-enveloped DNA-virus that can cause benign or malign tumors in the epithelium in most animals. The virus is host specific and rarely transmits between different species. The virus is transmitted by direct or indirect contact.

Human papillomavirus (HPV) infects humans at different sites of the body. About 40 of them are sexually transmitted and infect the anogenital region with warts or lesions that can develop to cancer. In women the cervix uteri is a sensitive area in which HPV-infections easily can take place and evolve to invasive cervical cancer (CC). About 528 000 women a year worldwide get CC and 266 000 die from it every year. Other HPV-related cancers are cancer of the oropharynx, anus, vagina, penis and vulva. There are about 13 defined oncogenic HPV types that are clearly connected to cancer, where HPV-16 and HPV-18 are the most common ones.

Two vaccines, Gardasil and Cervarix, were developed to protect against CC. Virus-like-particles (VLP) that induce a humoral immunity are built from the structural protein L1 from the HPV types you want protection against. Gardasil contains VLP from HPV-6, HPV-11, HPV-16 and HPV-18 proteins. Cervarix contains VLP from HPV-16 and HPV-18 proteins.

HPV-16 and HPV-18 stands for about 73% of all CC. If the vaccines where to protect to 100% one could then assume that 73% of all CCs would dissolve. Gardasil, which also protects against HPV-6 and HPV-11 that causes 90% of all genital warts, would with 100% efficiency protect against 90% of all genital warts. With so good theoretical prospects the efficiency was in my matter to analyse deeper. I wanted to see what the outcome had been in previous studies and what one could expect from the vaccines.

Most of the studies showed a high efficiency, between 90-100%, and high safety with prophylactic vaccination. The results were not as wholesome in study groups where the included women had been exposed to vaccine HPV before enrolment. The vaccine did not seem to have any effect on lesions that were visible before the study start, but did in fact stop incidents of new infections. In conclusion, the vaccines had a very important prophylactic effect and the vaccination should occur before sexual debut.

The lack of long-term follow-up trials makes it very hard to make assumptions of the efficiency and real effect since it takes many years for CC to evolve. More diversity in study groups would also give a more represented and convincing result. I think Sweden would benefit from also trying to vaccinate men to prevent new infections. In other words more research needs to be done on the long-term vaccine effects.

## INLEDNING

Varje år drabbas över en halv miljon kvinnor världen över av cervixcancer. Globalt sett mister 266 000 kvinnor sina liv och i många länder är detta den vanligaste orsaken till cancerrelaterad död hos kvinnor (Stewart, 2014). Sjukdomsetiologin till cervixcancer, och även en del andra cancertyper, är det väl undersökta papillomviruset som med olika artspecifika sorter kan drabba både människor och djur. På människa är det framförallt de humana papillomvirusen (HPV) HPV-16 och HPV-18 som är de mest onkogen typerna och står för cirka 73% av alla cervixcancerfall (Stewart, 2014). Två vaccin, Gardasil och Cervarix, har under de senaste åren lanserats, som baseras på viruslika partiklar av bland annat HPV-16 och HPV-18, vilket initierar ett neutraliserande antikroppssvar mot naturliga infektioner hos de vaccinerade (Fass, 2014). Förhoppningen med dessa vaccin är att minska antalet persistenta infektioner med HPV-16 och HPV-18, samt med hjälp av korsskyddseffekt även av andelen andra onkogen HPV-typer, och på så sätt minska incidensen av cervixcancer. I Sverige har Socialstyrelsen beslutat att unga kvinnor i årkurs 5 och 6 ska erbjudas Gardasil gratis och att Landstigen ska erbjuda en gratis uppföljningsvaccination av kvinnor födda 1993-1998. Det är inte bara i Sverige man infört nationella vaccinationsprogram med HPV-vaccinen vilket betyder att många kvinnor världen över blir vaccinerade. I det här arbetet vill jag undersöka hur vaccinen fungerar och hur vaccineringen antas minska sjukdomsburden.

## MATERIAL OCH METODER

Litteratursökningen har gjorts genom databasen PubMed och sökmotorn Google Scholar. Sökord har varit "HPV vaccine" AND (CC OR "cervical cancer") vilket gav många sökträffar. Från de artiklar som lästes hittade jag utifrån deras referenser vidare till andra artiklar.

För att få relevant data på aktuella fall av cancer i världen användes IARC's årsrapport från 2014 "World Cancer Report 2014".

För vedertagen fakta användes böcker, avhandlingar och läkemedelsindustrins gemensamma läkemedelsförteckning FASS.



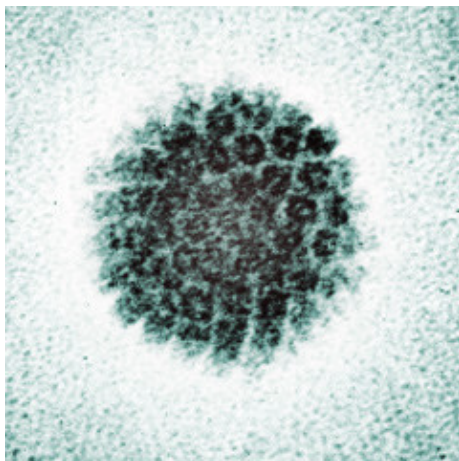
## LITTERATURÖVERSIKT

### *Papillomvirus uppbyggnad*

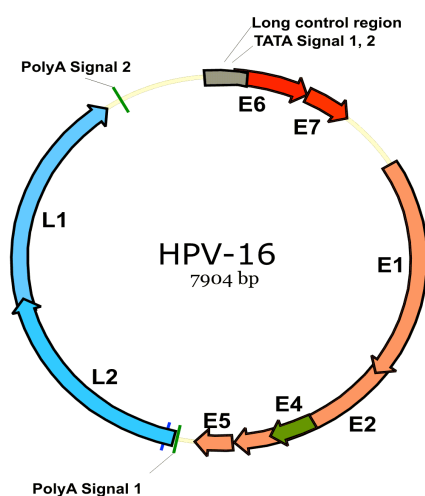
Papillomvirus (PV) ingår i familjen Papovaviridae och är ett cirkulärt naket dubbelsträngat DNA-virus vars genom innehåller ca 8 000 baspar. Det omsluts av en kapsid, bestående av 72 kapsomerer, vilket ger viruset en icosahedral symetri (Eriksson, 1993).

PV innehåller transformeringsgener som är till för att ändra på värdcellerna. Gener som uttrycks tidigt under infektionen har namngetts med E, som i early, och en siffra mellan 1 till 8 (det vill säga E1, E2, och så vidare). Vilka E-protein E-generna sedan uttrycker är viktigt för att avgöra virustypens patogenicitet. E5, E6 och E7 är tre viktiga onkogener. E5 har god förmåga att prolifera fibroblastceller det vill säga ändra dess tillväxtförmåga. Den är också med och hjälper till i replikationen av PV. E6 och E7 är dels med i omvandlingen av epitelceller men kan också hos vissa humana PV verka genom att hämma tumörsuppressorgener (Eriksson, 1993).

Det finns två stycken gener som uttrycks senare under infektionen som heter L1 och L2, där L står för late. De här två generna kodar för strukturella proteiner (Eriksson, 1993).



**Figur 1.** En elektronmikroskopisk bild av det icohedralt Papillomviruset. Källa: [Human papillomavirus](#) av [ajcl](#) cc (by)



**Figur 2.** Genomstrukturen av ett Papillomvirus där man ser de tidiga transformeringsgenerna, E1, E2, E4, E5, E6 och E7, samt de senare strukturella generna L1 och L2. Källa: [HPV-16 genome organization](#) av [Xmort](#) cc (by)

## **Patogenes**

Viruset tar sig in via små sår eller andra känsliga vägar, till exempel via förbindelser mellan olika epitelceller, och infekterar basalceller i epitel i hud och slemhinnor. Replikationen sker i cellkärnan. I de infekterade cellerna hämmas differentieringen men proliferationen fortgår. Prolifererande cellerna bildar benigna vårtor och/eller även maligna neoplastiska förändringar hos människa, nöt och kanin. Under proliferationen är virala genuttrycket hämmat och först när cellerna differentierat upp till närmare ytan av epitelet börjar kapsiden till viruset bildas. Spridning av virus sker när infekterade celler vid ytan går sönder (Quinn, 2011).

Infektioner med papillomvirus uppkommer ofta i tidig ålder och är ofta persisterande. Med hjälp av ett cellmedierat immunförsvar kan vårtor spontanläka efter några veckor upp till några månader (Quinn, 2011).

Humant papillomvirus (HPV) är välstuderat gällande kroppens immunförsvar mot PV. För att en HPV-infektion ska försvinna av sig själv krävs ett starkt lokalt cellmedierat svar och neutraliserande antikroppssvar. HPV har dock många försvarsmekanismer för att inte bli upptäckt av det medfödda immunförsvaret, och fördröjer på så sätt även det adaptiva. Antikroppssvaret är riktat mot epitoper på L1 proteiner på viruspartikelns kapsid. Kapsiden runt HPV har en förmåga att undvika att aktivera Langerhanska celler, vilket gör det svårare att få ett antikroppssvar mot kapsidens proteiner. Dessutom har HPV virusproteiner så som E6 och E7 en förmåga att minska interferonsvaret av IFN- $\alpha$  och IFN- $\beta$ , vilket också leder till en fördröjning av det adaptiva immunsvaret. Under hela replikationscykeln håller sig HPV borta från antigenpresenterande celler och bistående makrofager genom att vara inne i epitelceller och producera viruspartiklar först när epitelcellen når yttersta lagret av epitelet. Detta gör att antigenspresentationen för naiva B- och T-lymfocyter blir lidande, vilket resulterar i att antikroppssvaret vid en naturlig infektion är lågt. Trots lågt antikroppssvar är seropositiva djur fortsatt skyddade mot infektionen (Stanley, 2006). Mer än 90% av alla nya HPV-infektioner försvinner av sig själva efter ca 6-18 månader (Stewart, 2014).

## **Papillomvirus på djur**

I de allra flesta fall är papillomvirus artspecifikt och kan drabba de flesta dägg- och fågeldjur. Ofta har olika genotyper av PV olika predilektionsställen på kroppen. De infektioner av klinisk betydelse är de infektioner som drabbar nöt, häst, hund och människa (Quinn, 2011).

På nöt kan bovint papillomvirus, BPV, orsaka vårtor eller maligna karcinom på esofagus, förmagarna, nacke, huvud eller på juvret. Juvervårtor kan ibland kirurgiskt behöva behandlas om de stör mjölkningen. Autogena inaktiverade vaccin som terapeutisk behandling är omdiskuterat men profylaktiska vaccin kan fungera (Quinn, 2011).

Speciellt med BPV är att subtyp 1, eller en liknande variant, kan gå över och infektera hästdjur med sarkoida tumörer, så kallad ink. Ink kan förekomma var som på hästkroppen, vanligast är på huvudet, magen och extremiteter (Quinn, 2011).

Hästdjur kan även smittas, via direktsmitta eller indirekt, av egna artspecifika PV som ger upphov till vårtor i nosen, på benen och runt genitalia. Spontanläkning sker ofta efter några månader och efter det är hästen immun (Quinn, 2011).

På hund kan papillomvirus, COPV, ge upphov till papillom i område runt mun och ibland i ögonområdet. COPV sprids lätt via både direkt och indirekt kontakt. Inaktiverade vaccin finns men verkar vara verkningslösa. Levande vaccin å andra sidan kan vara effektiva men kan samtidigt orsaka neoplastiska lesioner vid injektionsstället (Quinn, 2011).



**Figur 3.** Ett viralt papillom i den buccala slemhinnan hos hund orsakat av COPV. Källa: [Viral papilloma 1](#) av [Joelmills](#) cc (by)

Undulater är ett exempel på en fågel kan få generaliserade akut infektion av aviärt PV. Mortaliteten av sådan infektion är hög (Quinn, 2011).

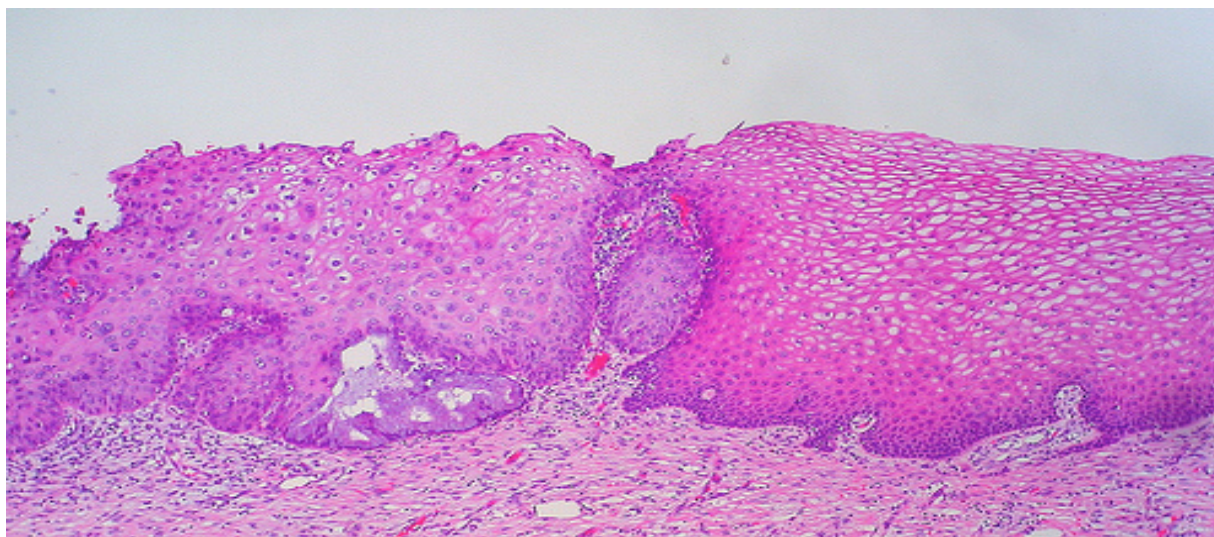
### ***Humant papillomvirus och Cervixcancer***

HPV har olika predilektionsställen på hud och slemhinnor. Smittvägar är direktkontakt eller via indirektsmitta via föremål (Stewart, 2014). Anogenitalia typer smittar genom sexuellöverföring och är idag den vanligaste sexuellt överförbara infektionen. Av sexuellt aktiva har de flesta har någon gång under sitt liv burit på en HPV-infektion (Stewart, 2014).

Zur Hausen et al. (1981) var den förste som efter många års misstankar utvecklade en metod för att undersöka sambandet mellan HPV och cervixcancer (CC) genom att använda sig av klonat HPV-6 och testa om biopsier från olika genitala cancertyper innehöll dess DNA. Hans metod och hypotes stärktes av andra som försökte testa på samma sak på samma sätt och man kom fram till att HPV och genitalcancer hör ihop (Zur Hausen, 1981). För detta arbete fick han Nobelpriset 2008.

För att CC ska utvecklas krävs det en persistent HPV-infektion av en eller flera så kallade högrisktyper som orsakar en precancerogen lesion. Precarcinogena lesioner i cervix, cervikala

intraepiteliala neoplasier (CIN), kan vara låggradiga eller höggradiga. CIN1 är låggradigt och ger bara i 2% av fallen invasiv cancer och tillbakabildas i mer än 50% av alla fall. CIN1 kan dock utvecklas till höggradiga CIN så som CIN2 och CIN3 som är mer carcinogena. CIN2 kan utvecklas till cancer men det är framför allt CIN3 som är den lesionen som anses vara av högst klinisk relevans och mest förknippad med CC då minst 20% av alla CIN3 utvecklas till invasiv cancer. Utvecklingen från CIN1 till CIN3 brukar ta cirka 10 år. CIN1 uppstår vanligast i åldrarna 24-27 år medan CIN3 ofta kommer senare runt 35-42 år. Höggradiga CIN används ofta som surrogatmarkör för CC i vaccinationsprogram (Stewart, 2014).



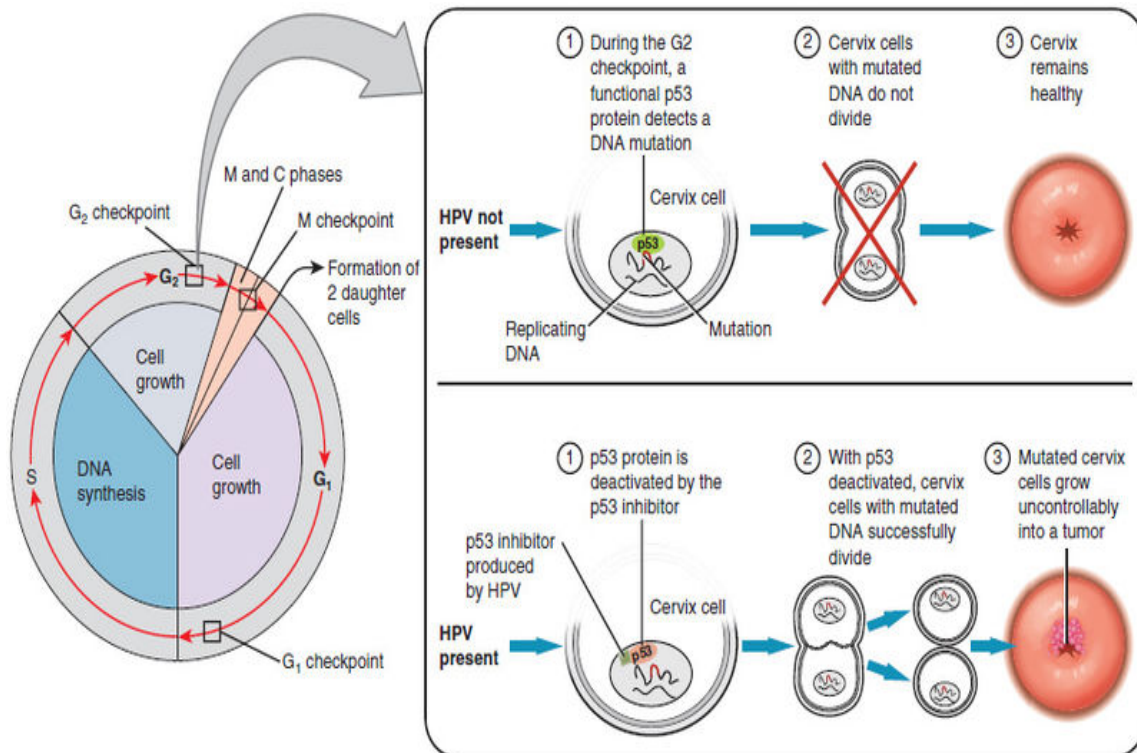
**Figur 4.** En biopsid från HPV-infekterad ektocervix som till vänster visar en låggradig lesion och till höger normalt skivepitel. Källa: [CIN 1 vs normal exocervix \(1 of 3\)](#) av [euthman](#) cc (by)

HPV är uppdelat i låg- och högrisktyper. De anogenitala HPV som räknas till lågrisktyper är HPV-6 och HPV-11 som orsakar CIN1 och könsvärtor. De som räknas till högrisktyper är HPV-16, HPV-18, HPV-31, HPV-33, HPV-35, HPV-39, HPV-45, HPV-51, HPV-52, HPV-56, HPV-58, HPV-59 och HPV-68 som alla tros kunna orsaka cancer. HPV-16 är den högrisktyp som orsakar mest persistenta infektioner och oftast orsaka CIN3 och totalt 57% av alla CC fall. HPV-18 kommer på andra plats orsakande 16% av alla CC fall. I fallande ordning kommer resterande som orsak till CC av cancerogena HPV: HPV -58, HPV-33, HPV-45, HPV-31, HPV-52 och HPV-35. Genom att vaccinera mot HPV-16 och HPV-18 skulle alltså man idealt sätt kunna motverka cirka 73% av alla CC, utan att medräkna eventuell korsskyddseffekten som vaccin har visat till andra HPV och som skulle höja effekten ytterligare (Stewart, 2014).

Förutom CC orsakar HPV-högrisktyper, framförallt HPV-16, även 88% av alla fall av analcancer, 69.9% av alla vaginala karcinom, 40.4% av alla karcinom i vulva och 50% av alla fall av peniskarcinom. HPV-DNA har även hittats i orofaryngeala cancrar vilket starkt pekar på att högrisktyper av HPV även är orsaken i dessa fall. Adenokarcinom orsakat av HPV står för 10-15% av alla CC (Stewart, 2014).



CC utvecklas mellan endocervixs cylinderepitel och ektocervixs skivepitel ett område där metaplastiska förändringar sker från det att man går in i puberteten tills klimakterium infaller (Stewart, 2014).



**Figur 5.** I de flesta fall kan HPV-infekterade celler upptäcka och spontanläka infektionen, men ibland fortsätter viruset att sprida sig och invasiv cancer utvecklas. Källa: [Figure 28 02 08](#) av OpenStax College CC ([by](#))

Under de senaste 30 åren har man sett en generell minskning av CC i samband med utveckling som ökad välfärd och bättre sekundärt förebyggande i form av framförallt cellprovstest som upptäcker CC i tidigt stadium. Vissa länder, framförallt i östra Europa, visar dock motsatt tendens och CC ökar. Denna ökning tros bero på ändrat sexuellt beteende vilket ökar risken för att smittas av HPV-högrisktyper samt brist på cellprovskontroller (Stewart, 2014).

Prevalensen av HPV-infektion, av samtliga HPV-typer, i cervix är idag 10.4% där kvinnor under 25 år har högst prevalens (16.9%) (Stewart, 2014).

Årligen insjuknar 7.9%, d.v.s. 528 000, av alla kvinnor i CC orsakat av HPV, vilket gör det till den fjärde vanligaste cancertypen i världen hos kvinnor. Årligen sker 266 000 dödsfall på grund av CC. I 45 länder, i vissa delar av Afrika, Asien och Syd-/Centralamerika, är CC den vanligaste dödsorsaken av cancer hos kvinnor (Stewart, 2014).

### **Högrisk-HPV jämfört med lågrisk-HPV**

Högrisktyper har visat sig kunna göra epitelceller odödliga genom att E6 och E7 samarbetar. Tillsammans kan dessa två proteiner hos HPV-16 och HPV-18 aktivera ras-genen. E7 protein kan binda zink genom att binda cystein vilket påverkar dödligheten hos primära humana keratinocyter. Högrisktypers E6-protein har visat sig binda suppressorgenen p53 mer effektivt än vad lågrisktyper gör, vilket gör att halterna av p53 proteiner avsevärt minskas vilket är ett tydligt tecken på cancer då p53 tros vara med och reglerar cellproliferation. På HPV-16 har man sett att E7 komplexbinder suppressorgenen retinoblastoma (pRB) med högre affinitet än vad HPV-6 gör, vilket innebär att pRB som annars fungerar som en anti-onkogen inte längre kan hämma cellproliferationen. Allt som skiljer E7-genen hos HPV-16 med E7-genen hos HPV-6 rent morfologiskt är en aminosyra. HPV-6 och HPV-11 är lågrisktyper utan förmåga att göra epitelceller odödliga (Eriksson, 1993).

### **HPV-vaccin**

Starten på dagens vaccin började när man fastställde att strukturella L1-proteiner i sig själva utan hjälp av några andra proteiner kunde forma en viruslik partikel, en VLP, när L1 överuttrycktes i heterologa celler. VLP:n är lite mindre, 50nm istället 55nm, än den riktiga viruspartikeln men kan ändå initiera neutraliserande antikroppsbildning genom att känna igen epitoper på VLP. I tidigare försökt hade man försökt göra samma sak men troligen misslyckats bevara L1-proteinerna så intakta att de faktiskt kunnat bygga en VLP. Utan en intakt VLP, eller riktig viruspartikel, kan antikroppar inte detektera de korrekta epitoperna på virus och bilda ett humoralt immunförsvar (Kirnbauer, R, 1992).

De två vaccinen som finns på marknaden idag är Gardasil och Cervarix. Gardasil godkändes 20 september 2006 medan Cervarix kom först 20 september 2007 (FASS, 2014).

Gardasil är ett rekombinant tetravalent vaccin bestående av VLP som tillverkats i jästceller, *Saccharomyces cerevisiae*, från L1 hos HPV-6, HPV-11, HPV-16 och HPV-18. Man använder sig även av ett aluminiumhydroxid adjuvans (FASS, 2014). Aluminiumhydroxid adjuvans stärker immunsvaret för vaccin genom att öka monocytens uttryck av MHC klass II, samt öka uttrycket kostimulatorer och adhesionsmolekyler som är med i antigenspresentation så som CD86, CD54, CD58 och CD40. Även CD83 som finns uttryckt på mogna dendritiska celler ökar. Likaså cytokinerna IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  och TNF från aktiverade monocyter och IL-4 och IL-6 från Th2-celler ökar i kontakt med aluminium adjuvans. IL-4 i sin tur gör att mer MHC klass II uttrycks på monocyter. Allt detta underlättar för immunförsvaret att presentera antigen så att antikroppar bildas (Ulanova, 2001).

Cervarix är ett rekombinant bivalent vaccin bestående av VLP gjorda i insektsceller, *Trichoplusia ni.*, från L1 hos HPV-16 och HPV-18. Det innehåller ett AS04(3-O-desacyl-4' -monophosphoryl lipid A och aluminium salt) adjuvans (FASS, 2014). AS04 har jämförts med vanligt aluminiumsalts-adjutants i prekliniska och kliniska studier där man har kommit fram till att med ett AS04-adjuvans får man signifikant högre antikroppssvar mot HPV16 och HPV18 L1 VLPs, samt fler antikroppar som neutraliserar epitoperna V5/J4 till HPV16 och HPV18. Skillnaden mellan antikroppssvaren mellan AS04 och aluminiumsalt höll i sig i minst 3.5 år. Man har även sett att AS04 jämfört med vanligt aluminiumsaltadjuvans provocerar

fram ett högre specifikt B-cellssvars minne mot HPV-16 och HPV-18 L1 VLPs. Med dessa egenskaper förmodas AS04 HPV-vaccin ge ett bra omedelbart första barriärsförsvar för att ta bort eller minska en eventuell HPV-infektion (Giannini, 2006).

### **Effekten av vaccinen**

I en fas III studie gjord på 6463 (84% fullföljde) friska kvinnor i åldrarna 16-24 år från olika kontinenter testade man Gardasil's effekt genom att vaccinera en grupp och ha en kontrollgrupp som bara fick adjuvans. Vaccinationsregimen bestod av tre doser som fördelades över sju månader. Studien varade i snitt tre år från det att första sprutan givits (FUTURE, 2007). Kvinnorna som ingick i studien fick inte ha haft HPV-infektioner eller ha haft fler än fyra sexpartners och var tvungna att ha skyddat sex under hela vaccinationsperioden (FUTURE, 2007).

Man såg tydliga skillnader mellan vaccin- och placebogruppen och kom fram till att vaccinet var 100% effektivt, med ett 95% konfidensintervall, till att skydda mot anogenitala vårtor, adenokarcinoma in situ och intraepiteliala neoplasier i stadie 1 till 3 i cervix, vagina eller vulva som var associerade med HPV-6, HPV-11, HPV-16 eller HPV-18. Man såg även en generell minskning av andra anogenitala HPV-sjukdomar. Överlag var Gardasil 95% effektivt mot anogenitala eller vaginala förändringar, 98% effektivt mot alla grader av cervikala lesioner, 91% effektivt mot CIN2+ och 100% effektivt mot adenokarcinoma in situ orsakat av vaccinets HPV-typer eller övriga HPV-typer (FUTURE, 2007).

För att efterlikna normala förhållanden gjorde man också en undersökning i hur Gardasil fungerar på kvinnor oberoende av vad de hade för HPV-status vid studiens start. Man inkluderade då även kvinnor med pågående infektioner och sjukdomar förknippade med HPV-6, HPV-11, HPV-16 och/eller HPV-18. Vaccinets effekt, i ett 95% konfidensintervall, visade sig då bara vara 73% mot anogenitala eller vaginala förändringar och 55% mot alla grader av cervikala lesioner orsakade av vaccinets HPV-typer. Man kopplade samman alla de lesioner som inträffade i vaccinationsgruppen till kvinnor som varit infekterade med vaccinets HPV-typer innan studiens start. Gällande förändringar orsakade av alla typer av HPV såg man att anogenitala och vaginala förändringar minskade med 34% och att cervikala lesioner minskade med 20% hos vaccineringsgruppen. Man såg att antal fall av anogenitala eller cervikala sjukdomar förknippade med vaccinets HPV-typer fortsatte öka i kontrollgruppen medan vaccinerade gruppens incidenser planade ut och att vaccinet då såg ut att kunna minska risken för nya infektioner och relaterade sjukdomar. Dock verkade inte infektioner och sjukdomar som var manifesterade innan första vaccinationsdosen påverkas av vaccineringen (FUTURE, 2007).

När biverkningar studerades av Gardasil såg man skillnad i att det gjorde ondare på injektionsstället på vaccinationsgruppen än kontrollen. Man såg även systemiska skillnader med en generellt sett högre kroppstemperatur efter vaccination hos vaccinationsgruppen. Med avseende på allvarliga biverkningar såg man dock inga nämnvärda skillnader (FUTURE, 2007).

En annan liknande studie av Gardasil gjordes på 12 707 (96% fullföljde) kvinnor i åldrarna 15 till 26 år. Man kom då fram till att vaccinet jämfört med kontrollgruppen skyddade 98% mot

HPV-16 och HPV-18 relaterade lesioner så som CIN2, CIN3 eller adenokarcinom in situ hos de kvinnor som aldrig tidigare exponerats för HPV-16 eller HPV-18 och följde vaccineringsprotokollet.

För att se hur vaccinet verkar på kvinnor som redan innan studiens start var infekterade med HPV16 och/eller HPV18 inkluderade man i en så kallad "intention to treat" studie även kvinnor som bar på HPV-infektion eller CIN orsakat av vaccinets eller övriga HPV-typer. Man såg då en minskad effekt till 44% skydd mot att utveckla CIN2, CIN3 eller adenokarcinom in situ orsakat av HPV-16 eller HPV-18. De fall som sågs var till största del manifesterade redan innan studiens start. Vaccinet verkade inte ha någon effekt på redan föreliggande HPV-16 eller HPV-18 lesioner, men nya incidenser föreföll plana ut jämfört med kontrollgruppen där det fortsatte öka. Risken för att utveckla cervikala högrisk sjukdomar orsakade av alla olika typer av HPV, inklusive vaccin-HPV, minskade sammanlagt 17% (FUTURE II, 2007).

Gardasil's antikroppssvar av vaccinets HPV-typer testades i en immunogenicitetsstudie. Efter 24 månader efter första vaccinationsdosen, det vill säga 17 månader efter sista dosen, var 96% av kvinnorna seropositiva mot HPV-6, 97% mot HPV-11, 99% mot HPV-16 och 68% mot HPV-18. Trots att HPV-18 hade lägre detekterbart antikroppssvar hos kvinnor ansågs Gardasil's effekt mot HPV-18 relaterade CIN2+ lesioner vara 100% säkert (FUTURE II, 2007).

I en fas II studie gjord några år tidigare gjorde man också en utvärdering av Gardasil's immunogenicitet. Man följde då 552 kvinnor, uppdelade i en vaccineringsgrupp och en placebogrupp, mellan 16-23 år i cirka 36 månader. Man inkluderade HPV-positiva kvinnor. Antalet seropositiva i vaccinationsgruppen var vid månad 36 var för HPV-6 94%, för HPV-11 96%, för HPV-16 100% och för HPV-18 76%. 89% av alla i vaccinationsgruppen hade dock antikroppstitrar över analysens mätbara nivåer mot HPV-18. Den här studien visade utöver den höga immunogeniciteten även att under de 30 månaderna efter vaccineringen minskade incidenser och persisterande genitala infektioner orsakade av HPV-6, HPV-11, HPV-16 och/eller HPV-18 med 90% jämfört med placebogruppen. Skyddet mot kliniska sjukdomar associerade med HPV-6, HPV-11, HPV-16 och/eller HPV-18 visade sig vara 100% (Villa et. al, 2005).

Den längst gjorda immunogenicitetsstudien gjord på Gardasil-liknande vaccin som kan hittas är när forskarna Rowhani-Rahbar et al. (2012) gjorde en uppföljning av patienter som 8.5 år tidigare vaccinerats med förstadiet till dagens vaccin, det monovalenta HPV-16 med aluminiumhydroxid adjuvans vaccinet, och hittat bevis på ett immunologiskt minne. Av de 52 kvinnor som ingick i studien så var 89.5% i vaccinationsgruppen seropositiva mot HPV-16 och bara 9.1% i placebogruppen. När den vaccinerade gruppen utsattes för HPV-16 igen, genom att vaccineras med det tetravalenta VLP-6, VLP-11, VLP-16 och VLP-18 vaccinet sågs ett mycket starkt antikroppssvar mot HPV-16 (Rowhani-Rahbar et al., 2012).

I en fas III studie av Cervarix-liknande vaccin gjord på 18 644 (92% fullföljde) kvinnor från olika kontinenter i åldrarna 15-25 år testade man effekten och säkerheten av detta vaccin mot HPV16 och HPV-18 infektioner. Man delade upp testet på en vaccinationsgrupp och en



placebogrupp som fick Hepatit A-vaccin. Man inkluderade även kvinnor som redan bar på onkogen HPV-infektioner och lågradiga CIN. Man kom fram till att det bivalenta HPV16 och HPV18 L1 vaccinet med AS04-adjuvans var 90.4%, med ett 97.9% konfidensintervall, skyddande mot CIN2+ orsakat av HPV-16 och/eller HPV-18. Enskilt mot HPV-16 var det 93.3% skyddande och mot HPV-18 83.3% jämfört med kontrollgruppen. Om man hade räknat bort de kvinnor som var infekterade med onkogen HPV infektioner innan studiens start tros effekten vara 100% mot CIN2+ orsakat av HPV-16 och/eller HPV-18. Alltså har vaccinet en värdefull profylaktisk effekt mot CIN2+ infektioner. Vaccinet var även 89.2% effektivt mot CIN1+ lesioner. Vaccinet visade sig vara väldigt effektivt mot att utveckla 6-månaders persistenta infektioner av HPV-16 eller HPV-18, med 80.4% skydd, och mot 12-månaders persistent infektion av HPV-16 eller HPV-18, med 75.9% skydd. De flesta persistenta infektioner (71% av de 6-månaderliga och 93% av de 12-månaderliga) som förekom i vaccinationsgruppen dök upp innan alla tre vaccinationsdoser hade getts (PATRICIA, 2007).

Vaccinet gav även en 9.0% korsskyddande effekt mot 6-månaders persistenta infektioner av andra onkogen HPV-typer än de vaccinet innehöll. Mot bara HPV-45 sågs 59.9% skyddande effekt, mot HPV-31 sågs 36.1%, mot HPV-33 sågs 36.5% och mot HPV-52 sågs 31.6%. När det gäller 12-månaders persistenta infektioner är korsskyddseffekten mot andra onkogen HPV-typer än vaccinets ännu högre på 27.1%. Mot HPV-45 sågs 62.3% skyddande effekt, mot HPV-31 sågs 10.8%, mot HPV-33 sågs 45.1% och mot HPV-52 sågs 46.5%. Korsskyddande effekt understödjer att olika HPV-typer delar på liknande epitoper (PATRICIA, 2007).

Man såg inga säkerhetsrisker mellan vaccinationsgrupp av Cervarix-liknande vaccinet och kontrollgrupp. Däremot sågs kortvariga biverkningar i vaccinationsgruppen precis i anslutning till vaccin-injektionen i form av smärta och rodnad på injektionsstället (PATRICIA, 2007).

En uppföljningsstudie var gjord på Cervarix-vaccinet för att testa långtidseffekten, immunogeniciteten och säkerheten. Kvinnorna som ingick i studien kom från olika länder, var 15-25 år och var tvungna att ha normal cervixcytologi, HPV-16 och HPV-18 seronegativitet samt screeningsnegativitet mot onkogen HPV-typer vid studiens start. 1113 kvinnor utvärderades för effekten av det bivalenta HPV16 och HPV18 L1 vaccinet med AS04 adjuvans i en inledande studie på 27 månader och 776 (90% fullföljde) av dem gick vidare och följdes upp till cirka 6.4 år efter första dosen. Fokus i uppföljningen låg på att undersöka skyddet mot incidenser av cervikala infektioner av HPV-16 och/eller HPV-18 (The GlaxoSmithKline Vaccine HPV-007 Study Group, 2009). Det man fann var att effektivitet var 95.3% mot incidenser av HPV-16 och/eller HPV-18. Effektiviteten mot 6-månaders och 12-månaders persistenta infektioner visade sig var 100%. Effekten mot CIN1+ och CIN2+ lesioner orsakade av HPV-16 eller HPV-18 var 100%. Korsskyddseffekten mot tillfälliga infektioner av HPV-31 och HPV-45 var höga på 59.8% respektive 77.7%. Sammanlagda skyddet mot CIN2+ var 71.9% (The GlaxoSmithKline Vaccine HPV-007 Study Group, 2009).

Immunogeniciteten på vaccinet visade sig vara bra då 99% av kvinnorna var seropositiva med IgG-antikroppar mot HPV-16 och HPV-18. Högst antikroppssvar sågs en månad efter tredje

vaccinationstillfället (7 månader efter första dosen) och efter 18- 24 månader bildades en plåtå som senare planades ut till att ligga på en jämn och stabil skyddande nivå fram tills slutet av studien. Vid plåtå var antikroppshalten minst 12 gånger högre än vid en normal infektion (The GlaxoSmithKline Vaccine HPV-007 Study Group, 2009).

Gällande säkerheten sågs inga allvarliga biverkningar kopplade till Cervarix-liknande vaccinet (The GlaxoSmithKline Vaccine HPV-007 Study Group, 2009).

Föregående studie följdes upp ytterligare 2 år av 436 kvinnor enbart från Brasilien. Effektiviteten av Cervarix höll i sig och ingen av kvinnorna i vaccinationsgruppen fick nya infektioner eller lesioner förknippat med HPV. Effekten mot incidenser av infektioner av HPV-16 och/eller HPV-18 var 95.1%. Detta trots en låg men kontinuerlig exponering för HPV-infektion genom åren varpå studien pågick. Effekten mot både 6-månaders och 12-månaders persistenta infektioner med HPV-16 och/eller HPV-18 var 100%. Skyddet mot CIN2+ orsakat av HPV-16 och/eller HPV-18 var 100%. Skyddet mot CIN1+ och CIN2+ orsakat av vilken som av alla onkogen HPV-typer som finns var 68.5% respektive 40.8% när man kombinerade analyser. Korsskyddseffekten mot HPV-31 och HPV-45 incidenser visade sig vara 54.1% respektive 70.7% (Roteli-Martins, 2012).

Immunogeniciteten av Cervarix höll fortsatt en hög nivå och alla kvinnor i vaccinationsgruppen var seropositiva mot HPV-16 och HPV-18 under hela studiens tid. Efter utplanandet efter plåtåbildningen 18 månader efter första vaccineringsstillfället höll sig sedan antikroppsnivåerna på en jämn, hög och konstant nivå hela tiden (Roteli-Martins, 2012).

Under de 8.4 åren som studien pågick rapporterades 4.5% i vaccinationsgruppen och 3.3% i placebogruppen allvarliga biverkningar. Inga av dessa biverkningar verkade vara kopplade till studien och man bedömer fortfarande vaccinet som väldigt säkert (Roteli-Martins, 2012).

## DISKUSSION

Papillomvirus (PV) är ett smittsamt virus som drabbar de flesta djurslag med olika artspecifika typer. Smittan sker via direkt eller indirekt kontakt. PV-infektioner kan orsaka lesioner som ibland, vid infektioner av vissa PV, kan leda till cancer. Utvecklingen av cervixcancer (CC) är en allvarlig åkomma som kan leda till döden där humant papillomvirus (HPV) sedan länge har varit kända sjukdomsetiologin (zur Hausen, 1981). Andra beskrivna HPV-orsakade cancertyper på människa är anal-, vulva-, vaginal-, penis- och orofaryngealcancer. HPV-16 och HPV-18 är vanligaste orsaken i de flesta fall och orsakar tillsammans cirka 73% av alla CC. I förebyggande syfte mot i första hand CC har man utvecklat vaccin med egenskaper att skapa neutraliserande antikroppar mot bland annat HPV-16 och HPV-18 (Stewart, 2014). Idag finns två vaccin på marknaden, Gardasil och Cervarix (Fass, 2014). Effektiviteten av vaccinen är avgörande för att veta hur bra de kommer hjälpa mot CC.

Effektiviteten av båda vaccinen visade sig vara hög, närmare 100%, mot cervikala lesioner hos kvinnor som innan vaccinering inte tidigare exponerats för vaccinets HPV-typer (FUTURE, 2007; FUTURE II, 2007; Villa et. al, 2005; PATRICIA, 2007). Hos kvinnor som

innan vaccineringen däremot hade exponerats för HPV-typer som vaccinen annars täckte för var effekten betydligt lägre (FUTURE, 2007; PATRICIA, 2007). Vaccinet verkade inte ha någon effekt på lesioner som var synliga redan innan studiens start och deras befintlighet är troliga orsaken till den generellt sämre effektiviteten. Vaccinen stoppade dock incidenser av nya lesioner (FUTURE, 2007; FUTURE II; PATRICIA, 2007).

Med dessa resultat kan man förstå att profylaktisk vaccinering innan sexdebut är det som skulle ge bäst effekt med vaccinering. Med 100% effektivitet skulle alltså vaccinen då kunna motverka 73% av alla CC-fall. Med den korsskyddseffekt som dessutom uppvisades i studier av både Gardasil och Cervarix (FUTURE, 2007; PATRICIA, 2007) mot lesioner av andra onkogen HPV-typer än de vaccinen täcker för ökar den allmänna effektiviteten ytterligare mot CC.

Säkerheten med vaccinen borde vara hög i och med att de innehåller icke-levande viruslika partiklar (VLP) och inte själva virustyperna (Kirnbauer, R, 1992). Man kan dock aldrig bortse från att något vaccin är helt säkert då andra innehållande substanser, som till exempel adjuvans, kan skapa oönskade aktiviteter i kroppen. I studier av säkerheten på Gardasil och Cervarix har bara rodnad och smärta på injektionsstället varit en vanligt rapporterad biverkning kort tid efter vaccineringstillfälle (FUTURE, 2007; FUTURE II; PATRICIA, 2007). Eftersom denna biverkning är obetydlig i sammanhanget med det övergripande målet att utrota CC anser jag att den i sig själv inte bör stoppa vaccinationsprogram.

Brister i studierna av vaccinen å andra sidan är en anledning att vara skeptisk mot vaccinering. Den största inadvartelsen är de korta uppföljningsstudierna. De längsta studier som man hittills har tittat på sträcker sig bara lite över 8 år. Hinner man se en bevisad säkerhet och signifikant effekt mot CC som tar många år att utvecklas på så kort tid? Både Gardasil- och Cervarixvaccinerade verkar lovande nog efter tiden dock fortfarande vara seropositiva och ge ett antikroppssvar mot VLP-typerna i vaccinen (Rowhani-Rahbar et al., 2012; Roteli-Martins, 2012). Vad som händer efter denna tid är dock okänt och kan utgöra risker för vaccinerade som tror sig vara skyddade.

I Sverige har vi infört ett nationellt vaccineringsprogram där tjejer i 5-6 årskurs ska vaccineras med Gardasil (Socialstyrelsen, 2014). Om immunogeniciteten av vaccinen i värsta fall skulle fallera efter 8 år skulle många unga kvinnor i så fall vara i en riskzon för exponering då det nått en ålder där de oftast ses som sexuellt aktiva. En revaccinering skulle kunna motverka detta om det fanns kännedom för hur långt det immunologiska minnet är. Enligt Giannini, (2006), verkar det AS04 adjuvanset i Cervarix vara nyckeln till förlängt immunologiskt minne och vara betydligt bättre än aluminiumhydroxid som Gardasil innehåller.

En annan frågeställning som kan ställas är vilken målgrupp man använt sig av. Kvinnor i åldrarna 15-26 år (FUTURE, 2007; PATRICIA, 2007) har vanligen använts. Man kan dels fråga sig om dessa kvinnor ger likadant immunsvaret som de man vaccinerar i Sverige som bara är dryga 12 år. Sen kan man också fråga sig om det inte är en för låg ålder då man vet att höggradiga CIN som i försöken används som surrogatmarkör för CC först utvecklas i åldrarna 35-42 år (Stewart, 2014).

En del inklusionskriterier i de studier som inte var ”intention-to-treat”, med restriktioner på antal sexpartner, skyddat samlag och maxantal partners, gör att studierna avviker från verkliga livet vilket kan ge skeva resultat. Mer verklighetstroget upplägg hade kanske inte givit lika hög effektivitet av vaccinen.

En annan aspekt med studierna som också kan ge upphov till skevhet är att man inte riktigt vet vilka som exponerats för vilka HPV-typer i och med att man inte kontrollerat studieobjektens partners. Att inskränka så på privatliv hade kanske varit ett etiskt dilemma, men enligt min mening hade mer rättvisa resultats givits och trovärdigheten hade ökat markant.

Nämnvärt är att de flesta studier på området är sponsrade av läkemedelsföretag som har ett intresse i goda resultat. Enligt min tolkning när jag läser dem ger de trots allt ett trovärdigt intryck, men man kan ha det i beaktande.

Sammanfattningsvis kan man säga att med hög effektivitet kan teoretiskt sätt effekten av vaccinen, om givna profylaktiskt, med korsskyddseffekt ge mer än 73% skydd mot CC i och med att HPV-16 och HPV-18 orsakar cirka 73% av alla CC (Stewart, 2014). Studier gjorda av vaccinen visar på hög effektivitet, men visar på vissa brister som gör det svårt att uttala sig om långtidseffekten på samhället än så länge, man kan bara spekulera.

Med det sagt så tror jag på att vaccinationsprogram signifikant kan stoppa utvecklingen av många fall av CC världen över. Eftersom det inte finns något definitivt bot mot redan befintliga CC är det viktig att ta denna förebyggande möjlighet med vaccinering. Profylaktiska effektiviteten och säkerheten av vaccinen har än så länge visat sig vara god, men immunogeniciteten måste undersökas vidare för att inte ge ett falskt hopp om skydd mot HPV-lesioner. Om man skulle upptäcka stora risker i pågående långtidsstudier bör vaccineringsprogrammen dock enligt mig avskaffas då risken inte är värd att ta i och med att få HPV-infektioner i det stora hela faktiskt leder till CC då kroppen oftast självläker PV-infektioner (Quinn, 2011).

Jag tror att ett vaccinationsprogram för även pojkar skulle vara en bra strategi för att minska prevalensen av HPV-infektioner och på så sätt få ner antalet CC hos kvinnor. Dessutom skulle detta ge skydd mot könsvårter, analkarcinom, peniscancer och orofaryngeal cancer som män dessutom är riskgrupp för (Stewart, 2014). Ett annat enkelt och adekvat sätt för att minska prevalensen, enligt mig, vore om man också presenterade bättre kunskap om HPV-infektioner till allmänheten, och då framförallt till ungdomar, i förhoppning om ett mer restriktivt sexuellt beteende.

Som slutord vill jag påpeka det som en del studier berörde (FUTURE, 2007; FUTURE II, 2007) med att cellskrapsprov inte ska minskas på bara för att vaccineringsmöjligheten tros minska upptäckbara lesioner. Chansen finns att smittats av vaccinets HPV-typer innan vaccinering eller när vaccineringen ej täcker längre, om det skulle vara som så att det immunologiska minnet trots allt klinga av efter tid, eller av andra onkogen HPV-typer än de vaccinen täcker för. Cellskrapsprov ett viktigt diagnostiskt verktyg för att finna och kunna avhjälpa CC i tid (Stewart, 2014).

## LITERATURFÖRTECKNING/REFERENSLISTA

- Ericsson, A. (1993). *Animal papillomaviruses: genomic organization, transkription pattern and transforming activities*. Diss. Uppsala: Sveriges lantbruksuniversitet
- Fass (18-12-2013), Läkemedelsindustriföreningens Service AB, *Cervarix®*,  
<http://www.fass.se/LIF/product?5&userType=2&nplId=20060503000031> [2014-02-19]
- Fass (18-10-2012), Läkemedelsindustriföreningens Service AB, *Gardasil*,  
<http://www.fass.se/LIF/product?7&userType=2&nplId=20051216000104> [2014-02-19]
- FUTURE group I: Garland, M.S., Hernandez-Avila, M., Wheeler, C.M., Perez, G., Harper, D.M., Leodolter, S., Tang, G.W.K., Ferris, D.G., Steben, M., Bryan, J., Taddeo, F.J., Railkar, R., Esser, M.T., Sings, H.L., Nelson, M., Boslego, J., Sattler, C., Barr, E., & Koutsky, L.A. (2007). Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent Anogenital Diseases. *The New England Journal of Medicine*, vol. 356, ss. 1928-1943. Tillgänglig:  
<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa061760#Background=&t=articleBackground>
- FUTURE group II: Villa, L.L., Perez, G., Kjaer, S.K., Paavonen, J., Matti Lehtinen, M.D., Muñoz, N., Sigurdsson, K., Hernandez-Avila, M., Skjeldestad, F.E., Thoresen, S., García, P., Majewski, S., Dillner, J., Olsson, S., Tay, E.H., Bosch, F.X., Ault, K.A., Brown, D.R., Ferris, D.G., Koutsky, L.A., Kurman, R.J., Myers, E.R., Barr, E., Boslego, J., Bryan, J., Esser, M.T., Gause, C.K., Hesley, T.M., Lupinacci, L.C., Sings, H.L., Taddeo, F.J. & Thornton, A.R., (2007). Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent High-Grade Cervical Lesions. *The New England Journal of Medicine*, vol. 356(19), ss. 1915-1927. Tillgänglig:  
<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa061741#t=article>
- Giannini, S.L., Hanon, E., Moris, P., van Mechelen, M., Morel, S., Dessy, F., Fourneau, M.A., Colau, B., Suzich, J., Losonsky, G., Martin, M., Dubin, G., & Wettendorff, M.A. (2006) Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. *Vaccine*, vol. 24(33-34), ss. 5937-5949. Tillgänglig: [http://ac.els-cdn.com/S0264410X06007092/1-s2.0-S0264410X06007092-main.pdf?\\_tid=3b3ff6d8-99aa-11e3-a99f-00000aab0f6b&acdnat=1392844396\\_3b2f3f358e8da893b7a88cf4608d9f1e](http://ac.els-cdn.com/S0264410X06007092/1-s2.0-S0264410X06007092-main.pdf?_tid=3b3ff6d8-99aa-11e3-a99f-00000aab0f6b&acdnat=1392844396_3b2f3f358e8da893b7a88cf4608d9f1e)
- Kirnbauer, R., Booy, F., Cheng, N., Lowy, D.R. & Schiller, J.T. (1992). Papillomavirus L1 major capsid protein self-assembles into virus-like particles that are highly immunogenic. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol.89(24), ss. 12180-12184. Tillgänglig: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC50722/pdf/pnas01098-0541>
- PATRICIA study group: Paavonen, J., Jenkins, D., Bosch, F.X., Naud, P., Salmerón, J., Wheeler, C.M., Chow, S., Apter, D.L., Kitchener, H.C., Castellsague, X., de Carvalho, N.S., Skinner, S.R., Harper, D.M., Hedrick, J.A., Jaisamrarn, U., Limson, G.A., Dionne, M., Quint, W., Spiessens, B., Peeters, P., Struyf, F., Wieting, S.L., Lehtinen, M.O. & Dubin, G. (2007). Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet*, vol. 369, ss. 2161-2170. Tillgänglig:  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673607609465?np=y>
- Quinn, P.J., Markey, B.K., Leonard, F.C., FitzPatrick, E.S., Fanning, S. & Hartigan, P.J. (2011). *Veterinary Microbiology and Microbial Disease*. 2. ed. Ames: WILEY-BLACKWELL A John Wiley & Sons, Ltd., Publication
- Roteli-Martins, C., Naud, P., Borba, P., Teixeira, J.C., De Carvalho, N.S., Zahaf, T., Sanchez, N., Geeraerts, B. & Descamps, D. (2012). Sustained immunogenicity and efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine Up to 8.4 years of follow-up. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, vol.8(3), ss. 390-397. Tillgänglig:  
<http://www.landesbioscience.com/journals/vaccines/2011HV0195Rf>
- Rowhani-Rahbar, A., Alvarez, F.B., Bryan, J.T., Hughes, J.P., Hawes, S.E., Weiss, N.S. & Koutsky, L.A. (2012). Evidence of immune memory 8.5 years following administration of a prophylactic

- human papillomavirus type 16 vaccine. *Journal of Clinical Virology*, vol. 53(3), ss. 239-243.  
Tillgänglig: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1386653211005166>
- Socialstyrelsen (info saknas). Vaccinera mot HPV.  
<http://www.socialstyrelsen.se/smittskydd/sjukdomar/hpv/vaccinera> [2014-02-19]
- Stanley, M., (2006). Immune responses to human papillomavirus. *Vaccine*, vol.26(1), ss16-22.  
Tillgänglig: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X05009515>
- Stewart, B. & Wild, C.P., (2014). *World Cancer Report 2014*. Frankrike: IARC. (IARC Nonserial Publication)
- The GlaxoSmithKline Vaccine HPV-007 Study Group: Romanowski, B., de Borja, P.C., Naud, P.S., Roteli-Martins, C.M., De Carvalho, N.S., Teixeira, J.C., Ramjattan, B., Aoki, F., Shier, R.M., Somani, R., Barbier, S., Blatter, M.M., Chambers, C., Gall, S.A., Ferris, D., Guerra, F.A., Harper, D.M., Hedrick, J.A., Henry, D.C., Korn, A.P., Kroll, R., Moscicki, A-B., Rosenfield, W.D., Sullivan, B.J., Thoming, C.S., Tyring, S.K., Wheeler, C.M., Dublin, G., Schuind, A. & Zahaf, T. (2009). Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: analysis of a randomised placebo-controlled trial up to 6.4 years. *The Lancet*. Vol. 374(9706), ss. 1975-1985. Tillgänglig:  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673609615671#>
- Ulanova, M., Tarkowski, A., Hahn-Zoric, M., & Hanson, L.Å. (2001) The Common Vaccine Adjuvant Aluminum Hydroxide Up-Regulates Accessory Properties of Human Monocytes via an Interleukin-4-Dependent Mechanism. *Infection and Immunity*, vol. 69(2), ss. 1151-1159.  
Tillgänglig: <http://iai.asm.org/content/69/2/1151.full>
- Villa, L.L., Costa, R. L.R., Petta, C.A., Andrade, R.P., Ault, K.A., Giuliano, A.R., Wheeler, C.M., Koutsky, L.A., Malm, C., Lehtinen, M., Skjeldestad, F.E., Olsson, S., Steinwall, M., Brown, D.R., Kurman, R.J., Ronnett, B.M., Stoler, M.H., Ferenczy, A., Harper, D.M., Tamms, G.M., Yu, J., Lupinacci, L., Railkar, R., Taddeo, F.J., Jansen, K.U., Esser, M.T., Sings, H.L., Saah, A.J. & Barr, E. (2005). Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *The Lancet, Oncology*, vol.6(5), ss. 271-278. Tillgänglig:  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204505701017?np=y>
- Zur Hausen, H., De Villiers, E. & Gissmann, L.(1981). Papillomavirus Infections and Human Genital Cancer. *Gynecologic Oncology*, vol.12, ss. 124-128